

原 著

昭和大学血液内科における
急性骨髄性白血病の後方視的解析

昭和大学医学部内科学講座（血液内科学部門）

柳沢 孝次* 服部 憲路 綿貫めぐみ
藤 原 峻 荒井 奈々 塚本 裕之
齋藤 文護 中 牧 剛

抄録：急性骨髄性白血病（AML）の治療戦略は、①治療的多剤併用化学療法、②白血病細胞の分子異常に基づく層別化と分子標的治療の導入、③同種造血幹細胞移植によりなる。一方AML患者の高年齢化はAMLの病型診断やその治療選択に大きな影響を与える。過去10年間、昭和大学病院血液内科で治療をうけた111例のAML患者の病態と治療予後を後方視的に解析し、成人AMLの実診療の現状と治療上の問題点を明らかにすることを試みた。病型分類ではAML with MRC（骨髄異形成症候群関連所見を伴うAML）が28.8%、年齢では65歳以上が52.2%で、男女比は1.85であった。全生存率は34.5%で生存中央値は22か月であった。多変量解析では治療予後に影響する因子として高年齢（75歳以上）と性別（男性）が予後不良因子として抽出された。従来予後予測に有用とされていた白血病細胞の染色体核型の治療予後への影響はt(15;17)を除けば限定的であり、同種造血幹細胞移植（SCT）の意義も明らかではなかった。AML with MRCの病態解明・治療法の確立、核型に遺伝子異常を加えたAMLのさらなる層別化治療、SCTの治療関連毒性の制御が実臨床での治療予後改善に重要と考えられた。

キーワード：急性骨髄性白血病、高年齢化、AML with MRC、層別化治療

緒 言

急性骨髄性白血病（AML）は成人では白血病の60%を占める主要な病型である。

Skipperが提唱した治療理念（kill of every leukemia cell）に基づく治療的化学療法はその中心であるが¹⁾、加えて分子異常に基づくAMLの層別化と分子標的療法の導入と薬物療法抵抗性の白血病クローンの根絶を目的とした同種造血幹細胞移植はAMLの治療成績の向上に重要な意味を持つ。これらの集学的治療の結果65歳未満AMLの長期生存は48%と報告された²⁾。

AMLの診断分類も治療法選択に重要な意味を持つ。AMLの体系的診断はFABグループにより提唱されたが³⁾、WHO分類⁴⁾では分子異常からさらに細分化された。

病態のみならず、治療法選択の指針として骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）はAMLとは区別されるべきとされたが、芽球比率20-30%の群をMDSとは区別しAMLとする治療指針には議論が続いている。またAML with MRC（AML with myelodysplasia-related change）は骨髄異形成症候群（MDS）とAMLの関連を指摘しWHO分類（2008）で提唱された疾患概念であるが、脱メチル化薬であるazacitidine（AZA）の芽球増加を伴うMDSでの有効性と相まって薬物療法の選択は確立したとは言い難い⁵⁾。

一方、実臨床においてはAML症例の高齢化は重要な意味を持つ。本研究は昭和大学血液内科での過去10年間のAML症例の病態・治療予後を解析し、実臨床におけるAMLの病態と治療上の問題点を明らかにすることを目的とした。

*責任著者

研究 方法

1. AML 症例の抽出

昭和大学血液内科における 2008 年 1 月から 2017 年 12 月までの 10 年間に診断・治療した AML 症例を診療録より抽出した。診療録・病歴要約から発症年齢、性別、診断した年月、診断・病型分類、治療方法、発症時の染色体の核型、白血球数、末梢血の白血球細胞数、骨髄中の白血球細胞比率を得た。高齢者の定義は WHO に従い、年齢は 64 歳までと高齢者とされる 65 歳、さらに 75 歳以上に分けた。

また診断した年月により、10 年間を 2008-2012、2013-2017 に分けた。

2. 診断

診断・病型分類は、WHO 分類 2008 により行った。AML with recurrent genetic abnormalities, AML with myelodysplasia-related changes (AML with MRC), Therapy related myeloid neoplasms, AML, not otherwise specified (AML, NOS) に分類した。AML, NOS を予後不良とされる FAB 分類での M0, 6, 7 とそれ以外に分けた⁶⁾。AML の診断と異なるが Mixed phenotype acute leukaemia で AML の治療を施行された症例も解析に含めた。

診断時の白血球数を、正常以下、予後不良とされる 20,000/μl 以上⁶⁾、それ以外に分類した。診断時の白血球細胞数もそれに倣った。骨髄中の白血球細胞比率は < 50%, 50%-90%, > 90% に分けた。白血球細胞は、芽球 + 前骨髄球とした。AML, NOS のうち Acute erythroid leukaemia (FAB 分類 M6) は、骨髄中の赤芽球も白血球細胞とした。Dry tap で吸引できない症例は、スタンプ標本の結果を代用した。

診断時の骨髄での核型を調べた。骨髄で染色体分析ができなかった場合は、末梢血で代用とした。予後予測因子として、良好 (Good), 不良 (Poor), 中間 (Intermediate) に分類した。Good は t(15; 17), t(8; 21), inv(16) を持つ症例、Poor は 3 つの染色体に異常を認める complex karyotype, 5 番, 7 番染色体欠失などを持つ症例、中間はそれ以外の染色体異常や正常核型を持つ症例とした⁷⁾。染色体分析は、G-banding 法を用いた。キメラ遺伝子を得られたものは、染色体分析の補助とした。

3. 治療

治療方法は、化学療法 / 寛解導入療法 (chemo-

therapy), 脱メチル化薬 azacitidine (AZA), Best supportive care (BSC) に分けた。BSC には AML の特徴から輸血, 抗生剤点滴, 白血球数コントロールのための経口, 静注抗癌剤使用も含めた。AZA や BSC であっても化学療法を行う際には、本人、もしくは家族に書面でインフォームドコンセントを得た。やむを得ない場合には口頭でインフォームドコンセントを得、診療録に記載をした。

4. 統計学的解析

生死、寛解については、2018 年 12 月 1 日を終了日とした。

寛解期は第一寛解期までとした。寛解に至らず死亡 / 転院, 再発, または造血幹細胞移植を施行した年月を終了とした。それぞれの因子が全生存率や無病生存率に関与しているかどうかを解析した。APL は他の AML with recurrent genetic abnormalities とは治療法が異なり、全例生存していることもあり、統計解析の際には別に扱うこととした。

統計解析は、各因子について全生存、無病生存を Kaplan-Meier 生存曲線で描き、2 群の場合は Log-rank test を行い、3 群以上の場合は Kruskal-Wallis test を行った。Log-rank test では $P < 0.05$ で、Kruskal-Wallis test では bonferroni 法で調整された P 値より少なければ、有意とした。

多変量解析では、Cox 回帰比例ハザード分析で有意な因子を調べた。 $P < 0.05$ で有意とした。

5. 倫理的配慮

本研究は当院の臨床研究審査委員会の承認を受け実施した。

結 果

解析した 111 症例を表 1 に示した。

1. 年齢・性別

年齢は、高齢者とされる 65 歳以上が 58 例 (52.2%) を占め、そのうち 75 歳以上も 31 例 (27.9%), 85 歳以上も 12 名認めた。男女比は 72 : 39 で、男性が多かった。毎年ほぼ同数の患者が診断され、10 年間の前後半の患者数はほぼ同じであった。同様に 10 年間の前後半での男女差の変化もなかった。

2. 診断

診断・病型分類は以下の通りである。

AML with recurrent genetic abnormalities 21 例、そのうち acute promyelocytic leukemia with t

表 1 Patient Characteristics

N		111
Age (y)	median (range)	65 (21-93)
	< 65	53 (47.8%)
	65-74	27 (24.3%)
	75 ≤	31 (27.9%)
Sex	Male	72 (64.9%)
	Female	39 (35.1%)
Year of Diagnosis	2008-2012	54 (48.6%)
	2013-2017	57 (51.4%)
Diagnosis/Classification	Recurrent genetic abnormalities	21 (18.9%)
	(APL PML/RAR α 12)	
	MRC	32 (28.8%)
	Therapy related	7 (6.3%)
	NOS (FAB1,2,4,5)	39 (35.2%)
	NOS (FAB0,6)	7 (6.3%)
	Mixed	5 (4.5%)
Therapy	Chemotherapy	90 (81.1%)
	AZA	9 (8.1%)
	Best supportive care	12 (10.8%)
Karyotype	Good	21 (18.9%)
	Intermediate	56 (50.5%)
	Poor	29 (26.1%)
	Unknown	5 (4.5%)
WBC (/μl)	median (range)	6,300 (400-255,400)
	< 3,500	44 (39.7%)
	3,500-20,000	38 (34.2%)
	> 20,000	29 (26.1%)
Leukemic cell: PB (/μl)	median (range)	1,416 (0-242,630)
	< 3,500	69 (62.2%)
	3,500-20,000	24 (21.6%)
	> 20,000	17 (15.3%)
Leukemic cell: BM (%)	median (range)	60.0 (8.4-97.7)
	< 50	42 (37.8%)
	50-90	57 (51.4%)
	> 90	10 (9.0%)
SCT	Yes	37 (33.3%)
	No	74 (66.7%)
OS (month)	median (range)	22 (0-126)
		34.5%
DFS (month)	median (range)	11 (0-124)
		23.2%

Recurrent genetic abnormalities=AML with recurrent genetic abnormalities, APL PML/RAR α =acute promyelocytic leukemia with t(15:17)(q22:q12), MRC=AML with myelodysplasia-related changes (AML with MRC), Therapy related=Therapy related myeloid neoplasms, NOS=AML, not otherwise specified (AML, NOS), Mixed=Mixed phenotype acute leukaemia chemotherapy (Cytarabine+Idarubicin, CAG (AraC+Aclarubicin+G-CSF), High dose AraC, MEC (Mitoxantrone+Etoposide+AraC), FLAG (Fludarabine+AraC+G-CSF), ATRA \pm (AraC+IDA)), AZA=Azacitidine Karyotype Good (t(15:17), t(8:21), inv(16)), Poor (complex karyotype, 5 番, 7 番染色体欠失), Intermediate (Good·Poor 以外の染色体異常, 正常核型)

(15;17)(q22;q12)(APL)を12例(10.8%)認めた。AML with myelodysplasia-related changes (AML with MRC) は32例, Therapy related myeloid neoplasms 7例を認めた。AML, not otherwise specified (AML, NOS) が最多で46例認めた。予後不良とされるFAB分類でのM0,6は7例認めた。Acute megakaryoblastic leukaemia (FAB分類 M7) の診断例はなかった。Mixed phenotype acute leukaemiaで、初回寛解導入療法をAMLに準じて行った症例は5例であった。

3. 血液・骨髄所見

診断時の白血球数は、中央値 6,300/ μ l (400/ μ l から 255,400/ μ l) であった。3,500/ μ l 未満が44例, 3,500/ μ l-20,000/ μ l が38例, 予後不良とされる20,000/ μ l 以上が29例であった。診断時の末梢血での白血病細胞数は、中央値 1,416/ μ l (0/ μ l から 242,630/ μ l) までを認めた。3,500/ μ l 未満が66例, 3,500/ μ l-20,000/ μ l が24例, 20,000/ μ l 以上が17例であった。診断時の骨髄での白血病細胞比率は、中央値 60.0%で、8.4%から 97.7%までを認めた。50%未満が42例, 50%以上 90%未満が57例, 90%以上が10例であった。2例が骨髄穿刺・生検を施行しておらず、末梢血の結果のみで診断していた。

4. 染色体異常

karyotype は良好 (Good) 21例, そのうち12例は t(15;17) をもつ APL であった。不良 (Poor) 29例, 中間 (Intermediate) 56例であった。細胞の分裂中期が得られず、染色体分析ができない症例を5例認めた。

5. 治療

1) 化学療法

治療は、90例が chemotherapy を行った。APL は全例 all-*trans* retinoic acid (ATRA) を使用した。白血球数、前骨髄球数に応じ、JALSG APL97 プロトコルに準じて Cytarabine (AraC) + Idarubicin (IDR) を使用した。その他の疾患では、AraC + IDR が最も多く 71例, CAG (AraC + Aclarubicin + G-CSF) 3例, High dose AraC 2例, MEC (Mitoxantrone + Etoposide + AraC) 1例, FLAG (Fludarabine + AraC + G-CSF) 1例であった。CAG のように比較的骨髄抑制が軽度の治療後であっても寛解に至った後には、通常的地固め療法を行った。

Azacitidine (AZA) による化学療法がAMLの初回治療として9例に施行された。

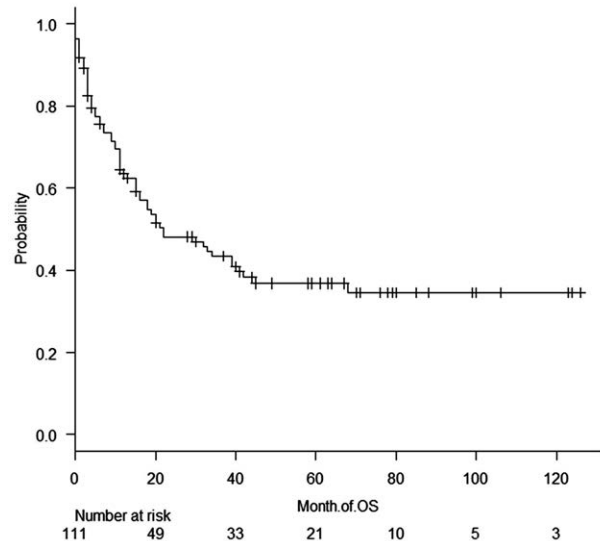


図1 全生存率
全症例 (APLを含めた) の全生存率は、34.5%であった。

Best supportive care (BSC) のみ行った症例は12例認めた。全例65歳以上であった。BSCのみ行った症例で最若年者は66歳であったが、固形癌の末期でありAMLの診断のみ行った。

2) 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植は、37例に施行されている。1例のみで自家末梢血造血幹細胞移植であり、APLで、第2寛解期、分子遺伝学的寛解であった。

他の36例は、同種移植であり、臍帯血移植23例、血縁者間末梢血造血幹細胞移植4例、非血縁者間骨髄移植8例、非血縁者間末梢血造血幹細胞移植1例であった。寛解期で移植している症例は20例で、非寛解期での移植は16例であった。

3) 治療予後

全生存期間は0から126か月であり、中央値は22か月であった。全生存率は、34.5%であった(表1, 図1)。APLは全例生存している。しかし、疾患の病型による生存率の有意差はなかった。APLを除くとAML, NOS (FAB1, 2, 4, 5) がAML with MRCに比較し有意差をもって勝っていた ($P = 0.0017 < 0.00677$)。

年齢は65歳未満の症例は75歳以上の症例よりも有意に生存率が勝っていた ($P = 0.000027 < 0.0000338$)。全症例で解析すると性別で有意差を認めなかった。しかし、APLを除くと有意差を認め、男性が有意に不良であった ($P = 0.031 < 0.05$) (表2, 図2)。

表 2 全生存率 多変量解析

	ハザード比	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限	P 値
Age [75 ≤]	3.821	1.091	13.38	0.03606
Sex [M]	2.556	1.239	5.272	0.01109

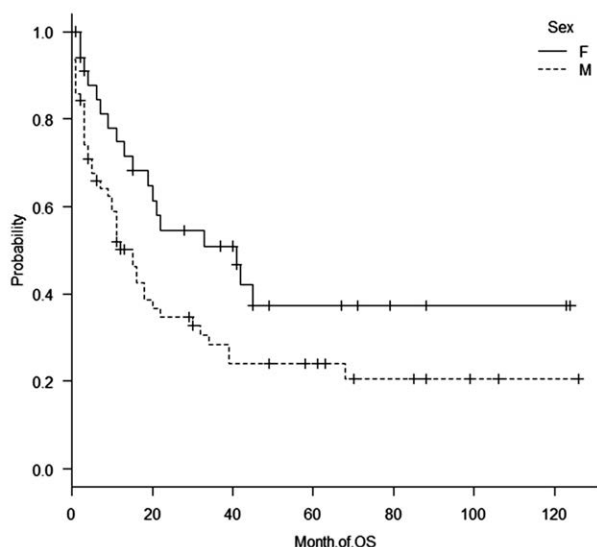


図 2 性別生存率 APL を除く

APL を除いた AML 症例の性別による生存率は、F 女性 は 37.4%、M 男性は 20.6% であった。女性が統計学的に有意差を持って勝っていた ($P=0.031 < 0.05$)。

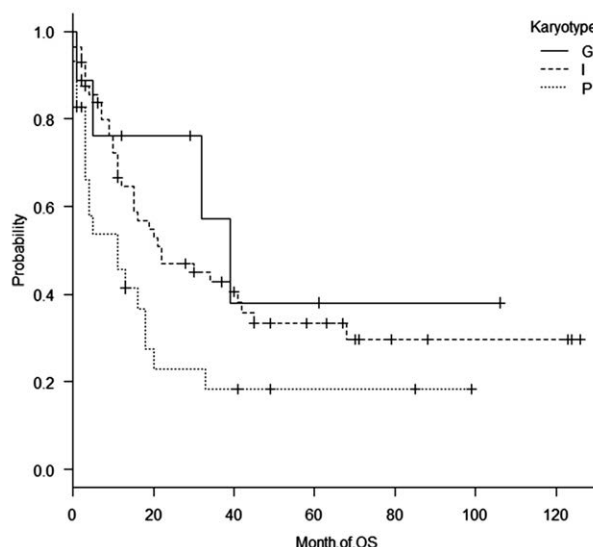


図 3 核型別生存率 APL を除く

APL を除いた AML 症例の核型による生存率は、G 良好群 38.1%、I 中間群 30.2%、P 不良群 14.5% であった。不良群と中間では統計学的に有意差を持って中間群が勝っていた ($P=0.0116 < 0.0094$)。

治療法の比較では 3 群間で有意差は認めなかった。年齢を 65 歳以上、75 歳以上と高齢者に限っても有意差はなかった。しかし、BSC とそれ以外で比較すると、若年者を含めた全症例では有意差をもって BSC が劣っていた ($P=0.000126 < 0.05$)。65 歳以上に限っても同様に有意差はあった ($P=0.0273 < 0.05$) が、75 歳以上に限ると BSC とそれ以外では有意差はなかった。

核型では、全症例では有意差を認めなかった。しかし、APL を除くと核型では、不良と中間では有意差を持って中間が勝っていた ($P=0.0116 < 0.0094$) (図 3)。

診断年、診断時の白血球数、末梢血での白血病細胞数、骨髄中の白血病細胞比率、造血幹細胞移植施行の有無では有意差は認めなかった。

多変量解析では、年齢 75 以上が (HR 3.821 95% CI 1.091-13.36 $P=0.03606$)、男性 (HR 2.556 95% CI 1.239-5.2726 $P=0.01109$) が予後不良因子として

挙げられた (表 2、図 4)。

無病生存は、BSC の症例を除いた 99 例で検討した。無病生存期間は、0 から 124 か月であり、中央値は 11 か月であった。無病生存率は、23.2% であった。

治療法では chemotherapy が AZA より有意に無病生存率が高かった ($P=0.00205$)。しかし、75 歳以上に限ると有意差は認めていない ($P=0.225$)。

核型では、良好群が不良群より有意に無病生存率が高かった ($P=0.00003 < 0.0000322$)。

年齢、性別、診断年、疾患の病型、診断時の白血球数、末梢血での白血病細胞数、骨髄中の白血病細胞比率、造血幹細胞移植施行の有無では無病生存率の有意差は認めなかった。無病生存率では、APL の影響は受けず、APL を除いても結果は変わらなかった。

多変量解析では、年齢 ≥ 75 (HR 4.154 95% CI 1.334-12.93 $P=0.01397$)、年齢 65-74 (HR 3.33 95% CI 1.372-8.083 $P=0.007825$)、末梢血白血病細胞数

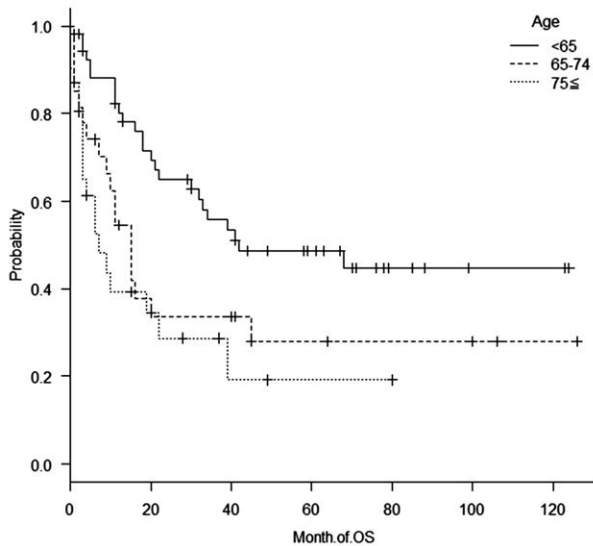


図 4 年齢別生存率

全症例 (APL を含めた) の年齢別の生存率は、65 歳未満 44.7%, 65 歳から 74 歳 28.0%, 75 歳以上 19.1% であった。65 歳未満は 75 歳以上よりも統計学的に有意差を持って 65 歳が勝っていた ($P = 0.000027 < 0.0000338$)。

Leukemic.cell.PB. [>20000] (HR 4.673 95%CI 1.284-17.01 $P = 0.01936$) が予後不良因子として挙げられた (表 2)。APL Classification [PML/RARA] (HR 0.06365 95%CI 0.01071-0.3783 $P = 0.002454$) が予後良好因子として挙げられた。

考 察

昭和大学血液内科の AML 症例の治療予後の解析から年齢 (75 歳以上) は全生存率への明らかな予後不良因子であることが明らかになった。同時に AML の約 10% を占める APL (12/111) では年齢が予後因子としては明らかではないことも示された。

治療予後に重要な分子標的の同定と分子標的治療薬の導入は実臨床においても重要な意義をもつことが確認された。

一方、APL⁸⁾ を除く AML では高齢を克服できる治療戦略が確立できていない。高齢化社会になるに従って、患者も高齢化している。AML 患者の発症のピークは 70-80 歳と報告されたが、本研究もその結果と同じ傾向を認めた⁹⁾。その際に、治療方法その選択が問題になる。kill of every leukemia cell を治療理念とする AML のように初回に強力な化学療法を必要とする疾患では、潜在的な、もしくは顕在した臓器障害を持つ高齢者と若年者とで同じ治療で

良いのか、従来から議論のある点である。昭和大学血液内科では 75 歳以上の 13 名に投与量を減量した寛解導入化学療法を施行した。本研究では、75 歳以上で、BSC と AZA を含めた化学療法での全生存率に有意差は認めなかった。症例数が少なく、また薬剤の減量方法も個別化されており、化学療法を行うべきかは、今後の検討課題と考えられた¹⁰⁾。

染色体の核型は AML の層別化に有用な予後因子となるとされている。APL で認める $t(15;17)$ は今回の報告でも無病生存率に関して良好な予後因子であった。しかし、予後良好とされている $t(8;21)$, $inv(16)$ は中間群と比較して有意差はなかった。核型に加え *C-KIT*, *FLT3-ITD* 遺伝子変異などが同時に存在すると予後不良になるとされている¹¹⁾。実臨床においては予後予測因子としての *CKIT*, *FLT3-ITD* 遺伝子変異, *NPM1* 遺伝子変異は検査した症例が少なく、今回は検討では解析できた症例に限られていた。Epigenetics 関連遺伝子などこれらを加えた AML の層別化が必要と考えられた¹²⁾。

AML 患者の高年齢化と病型の変化、治療選択は未解決である。

本研究で AML with MRC の比率は 28.8% であった。WHO の分類では、AML with MRC は WHO 分類 2008 で最初に提起されたカテゴリーであるが、①多血球系に異形成を認めるもの、② MDS から発症したもの、③ MDS 関連の染色体異常のいずれかを有するものとされている。

高齢化に伴い MDS が増加しており⁹⁾、また高リスク MDS は高頻度に AML を発症する。MDS 関連の染色体異常の存在は臨床的には MDS であった時期が確認できていないが、前述と同様に MDS の増加と関連しているものと推察される。また、複雑な染色体異常を持つことが多く、AML with MRC 32 例中、14 例が複雑核型を含む予後不良核型であった。今後も AML with MRC 症例の増加が推定されるが、どのような治療が最適かは明らかではない。

AZA が MDS に対して 2011 年から適応となったが、当科では AML の初回治療として 9 例に使用している。これらの症例は FAB 分類では MDS に当たる (芽球が 30% より少ない) 症例や診断が AML with MRC でかつ高齢である症例であった。そのため、使用する妥当性はあると考えられた。

高齢者に多い MDS では、AZA が化学療法や BSC

に生存率で勝るとの報告^{13, 14)}があるが、今回の報告ではAMLに対してその効果については明らかにすることはできなかった。当科ではAZA使用は大多数が2013年からではあるが、10年の前後半での生存率に差は認めていない。無病生存率については、化学療法とAZAでは有意差を認めたが、75歳以上の高齢者のみに限ると有意差は認めてはいなかった。そのため、高齢者AML with MRCの治療をするかどうか、AZAの位置づけはどうか、などは今後の検討課題と考えられた。

造血幹細胞移植(SCT)は、全生存率については今回の報告では有意差は認めていない。今回の報告では無病生存率については、造血幹細胞を施行した時点で終了と定義しているため検討できない。全生存率について有意差がなかったのは、化学療法では寛解に至らなかった症例や非寛解症例を多く含むなどSCT症例のバイアスが要因と考えられる¹⁵⁾。また、寛解期での施行例でも高齢者が含まれていたことも要因として考察される。実臨床では高齢者での造血幹細胞移植は、寛解期でも予後不良とされる因子(第2寛解期以降、核型、遺伝子異常など)を持つ場合に施行されている。そのため、治療関連死(非再発死亡)により、造血幹細胞移植が全生存率の向上に寄与していない可能性もある。本研究では、移植方法や病期別での生存率、無病生存率に対する解析は行っていない。今後は、それらの検討を行い非高齢者、高齢者を含め再発、治療関連死が少なくなるような工夫(Reduced intensity stem cell transplantationなどの移植前処置、ドナーの選定、免疫抑制剤など)がさらに必要となると思われる。

男女比では男性が女性の1.8倍であった。AMLでは男性の発症が多いとされ、その理由として喫煙率が挙げられている¹⁶⁾。本研究では、APLを除く症例では全生存率に男女差を認めている。その理由は明らかではない。無病生存率には有意差がなかった点から、治療を受けることでAMLによる治療予後には男女差はなくなり、生存率にはAML以外の因子(本来ある性差による生存率の差など)が影響しているのかもしれない。一方慢性リンパ性白血病や慢性骨髄性白血病では治療予後に性差が報告^{17, 18)}されており今後の検討課題と考えられた。

過去10年間で昭和大学血液内科にて診療したAML症例を解析した。実臨床においては一般に

AML症例臨床試験の対象とはならない65歳以上の高齢者が50%を超えることが明らかとなった。AML症例の高齢化は、AMLの発症機構や診断分類、治療選択にまで大きな影響を与える。AML治療の根幹をなしてきた治癒的化学療法に加え、新たな治療標的の同定と分子標的治療の開発が急務と考えられた。

利益相反

本研究に際し開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Skipper HE. Perspectives in cancer chemotherapy: therapeutic design. *Cancer Res.* 1964; **24**:1295-1302.
- 2) Miyawaki S. Clinical studies of acute myeloid leukemia in the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol.* 2012;**96**:171-177.
- 3) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985;**103**:620-625.
- 4) Swerdlow SH, ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- 5) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, *et al.* Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;**28**:562-569.
- 6) Kuriyama K, Yoshida S, Imanishi D, *et al.* Scoring systems for predicting prognoses of the patients with AML treated according to the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) protocols. *Rinsho Ketsueki.* 1998;**39**:98-102.
- 7) Grimwade D, Walker H, Oliver F, *et al.* The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The medical research council adult and children's leukaemia working parties. *Blood.* 1998;**92**:2322-2333.
- 8) Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, *et al.* A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR α transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study.

- Blood*. 2007;110:59-66.
- 9) Chihara D, Ito H, Matsuo K. Epidemiology of hematologic malignancy in Japan. *Nihon Rinsho*. 2012;70 Suppl 2:13-18.
 - 10) Dohner H, Estey EH, Amadori S, *et al*. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453-474.
 - 11) Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, *et al*. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1909-1918.
 - 12) The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2059-2074.
 - 13) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, *et al*. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002;20:2429-2440.
 - 14) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, *et al*. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223-232.
 - 15) Duval M, Klein JP, He W, *et al*. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010;28:3730-3738.
 - 16) Ugai T, Matsuo K, Sawada N, *et al*. Smoking and subsequent risk of leukemia in Japan: the Japan public health center-based prospective study. *J Epidemiol*. 2017;27:305-310.
 - 17) Lin HX, Sjaarda J, Dyck J, *et al*. Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2016;96:360-366.
 - 18) Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, *et al*. Impact of gender on outcome after chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis by the German CLL study group. *Leukemia*. 2016;31:2251-2253.

ANALYSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA
IN SHOWA UNIVERSITY HOSPITAL
IN PAST TEN YEARS

Kouji YANAGISAWA, Norimichi HATTORI, Megumi WATANUKI,
Shun FUJIWARA, Nana ARAI, Hiroyuki TSUKAMOTO,
Bungo SAITO and Tsuyoshi NAKAMAKI

Department of Medicine, Division of Hematology, Showa University School of Medicine

Abstract — We retrospectively analyzed the pathology and prognosis of 111 pts with acute myeloid leukemia (AML) in the past 10 years in the Showa University Hospital; 52.2% of the patients was over 65 years old and 28.8% had a diagnosis of AML with MRC. Overall survival (OS) was 34.5% and median survival time was 22 months. Multivariate analysis showed that age and gender significantly influenced OS of patients. Except for t(15 ; 17), the significance of karyotype was limited. SCT did not significantly improve OS of AML. Introduction of a further targeted therapy based on the molecular pathology and a decrease non-relapse mortality in SCT appeared to be important to improve survival of AML of high age elderly.

Key words: acute myeloid leukemia (AML), aging, AML with MRC targeted therapy

〔受付：3月11日，受理：3月20日，2019〕